

EP 0934750 A2

Translation of Relevant Parts

This problem is solved by a biohybrid articular surface replacement in the form of a three-dimensional, porous carrier, in which cartilage cells can be cultured in vitro and/or in vivo to a three-dimensional cell union and following cell growth, and optionally after the development of tissue, can be placed on the exposed bone in the vicinity of (that is in place of) a defective articular surface and which is characterized in that the carrier, on the side intended for application to the bone, has material for aiding osseous integration.

The porous carrier can in particular be of a material resorbable in the body under physiological conditions. This can have a natural or synthetic origin. Advantageously the porous carrier is in the form of a nonwoven, foam, sponge, sintered material or a textile structure.

The porous carrier of resorbable material can be characterized in that it has a porosity of more than 65%, particularly more than 75%. The carrier is preferably a highly porous carrier. It can have a porosity of more than 90%, preferably more than 95%.

The porous carrier of resorbable material can be formed from hydrolytically degradable polymers, particularly hydrolyzable polymers of  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxycarboxylic acids. Examples of such biodegradable materials are polymers based on polyglycolic acid, polymers of glycolic acid (PGA), polylactides, polymers of L-lactide (P-L-LA), D-lactide (P-D-LA), DL-lactide (P-DL-LA), polydioxanone, polycaprolactone, copolymers and terpolymers of the aforementioned monomers and/or mixtures of the aforementioned polymers. Advantageously use is made of copolymers of glycolic acid and lactic acid in a ratio of 99:1 to 1:99, particularly 89:11 to 70:30 or 30:70 to 11:89. It is also possible to use with advantage copolymers of L-lactide and DL-lactide in a ratio of 99:1 to 1:99, more particularly 99:1 to 70:30. The copolymers, terpolymers and/or mixtures of the aforementioned monomers or polymers to be used according to the invention can be provided, for the purpose of improving their characteristics, with plasticizing substances, particularly caprolactone, trimethylene carbonate (TMC) triethyl citrate (TEC) and/or acetyl butyl citrate (AtBC).

Whilst taking the corresponding precautions for preventing immunological problems or infectious diseases, the porous carrier can be made from natural, resorbable substances, advantageously from collagen or hyaluronic acid and derivatives thereof.

According to another embodiment the articular surface replacement according to the invention can be characterized in that with it is associated a cover film intended for covering the top side of the carrier remote from the bone integration aid.

Advantageously the cover film is fixed to the carrier and is in particular adhesively/cohesively physically associated. Materials for the inventive cover film can be polymer materials, as proposed hereinbefore for the separating layer. The covering film can in particular be of resorbable material. The covering film is preferably constituted by a porous membrane, which prevents any penetration of synovial fluid.

For the production of an articular cartilage biohybrid, a cultured articular cartilage in a suitable three-dimensional space structure according to the invention, it is necessary to have a base, which forms with the bone a permanent, non-positive connection. It is in particular possible to use a hydroxyapatite ceramic granular material, which in bioactive and osteoconductive manner aids a rapid, substantial integration by the growing of the interstitial matrix on the synthetic, porous material.

According to the invention the granular material can be incorporated into a resorbable polymer film. The articular surface replacement according to the invention can be characterized in that the particles of the bone integration aid are partly embedded in a layer and part of the surface thereof is exposed. Thus, following the degradation of the polymer constituents of the biohybrid implant, the articular cartilage with its matrix is fixed to a ceramic base, which in turn has a reliable hold in the subchondral bone.

According to the invention the synthetic support structure towards the defect boundary can be defined in such a way that it is impermeable for synovial fluid and cells. This makes it possible to keep away substances impairing a reliable anchoring of the implant in the bone.

Whilst taking the corresponding precautions for preventing immunological problems or infectious diseases the separating layer, sealing layer, polymer film, closed layer, protective layer, membranes, etc. can be made from natural, resorbable substances, advantageously from collagen or hyaluronic acid and derivatives thereof.

Advantageously the covering film is larger than the surface of the carrier top side and has projecting edges, which serve to cover the separating line between the articular surface replacement and the natural articular cartilage surface.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 934 750 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
11.08.1999 Patentblatt 1999/32

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61L 27/00, A61F 2/08**

(21) Anmeldenummer: 99101438.2

(22) Anmeldetag: 27.01.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: 30.01.1998 DE 19803673

(71) Anmelder:  
• Meenen, Norbert PD Dr.  
22587 Hamburg (DE)  
• DEUTSCHE INSTITUTE FÜR  
TEXTIL- UND FASERFORSCHUNG STUTTGART  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
73770 Denkendorf (DE)

(72) Erfinder:  
• Meenen, Norbert M. Dr.  
22587 Hamburg (DE)  
• Dauner, Martin  
73732 Esslingen (DE)  
• Planck, Heinrich Dr.  
72622 Nürtingen (DE)

(74) Vertreter:  
Patentanwälte  
Ruff, Beier, Schöndorf und Mütschele  
Willy-Brandt-Strasse 28  
70173 Stuttgart (DE)

**(54) Biohybrider Gelenkflächenersatz**

(57) Die Erfindung betrifft einen biohybriden Gelenkflächenersatz in Form eines dreidimensionalen porösen Trägers, in dem sich Knorpelzellen in vitro und/oder in vivo zu einem dreidimensionalen Zellverband kultivieren lassen, und der nach dem Zellwachstum im Bereich einer defekten Gelenkfläche auf den freigelegten Knochen aufsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger an der zur Anlage an den Knochen bestimmten Seite Mittel zur Förderung der knöchernen Integration aufweist.

**EP 0 934 750 A2**

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen biohybriden Gelenkflächenersatz.

[0002] Zur Behandlung von geschädigten Gelenkknorpeln, etwa durch Mißbildungen, Verletzungen oder degenerative Erkrankungen, konzentrieren sich Entwicklungsarbeiten auf die Herstellung von Ersatzknorpeln, die dem Patienten implantiert werden können.

[0003] Es sind aus jüngster Zeit Verfahren zum Herstellen von Implantaten aus Zellkulturen bekannt wie sie beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 94/20151 von Sittinger beschrieben werden. Hierbei werden in den Hohlräumen einer dreidimensionalen Trägerstruktur Knorpelzellen in vitro hergestellt.

[0004] In WO 90/12603 von Vacanti ist ein System zur Neomorphogenese von Knorpelzellen aus einer Zellkultur in vivo offenbart.

[0005] Die aus dem Stand der Technik bekannten Knorpelimplantate weisen jedoch in der Praxis eine Reihe von Nachteilen auf.

[0006] Für einen vollwertigen Gelenkflächenersatz ist eine zuverlässige Fixierung im subchondralen Knochen wichtig. Dazu muß das Implantat durch aufwendige Nahttechniken oder Befestigungsklammern gehalten werden.

[0007] Ein wesentliches Problem bei der Therapie von pathologischen Veränderungen von Gelenkoberflächen ist das Eindringen von Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit), deren Bestandteile wie Hyaluronsäure die Regenerierung und das Einwachsen beeinträchtigen. Die Gelenkflüssigkeit, die das eingesetzte Implantat umspült, verhindert ein Festwachsen der Knorpelstruktur an den Defektgrenzen und am Knochen.

[0008] Die bisher bekannten Knorpelersatzstoffe zur Behandlung von Gelenkdefekten können die für eine erfolgreiche und dauerhafte Heilung geforderten Kriterien wie sichere und einfache Befestigung am Knochen, rasches Einwachsen, physiologische Wiederherstellung der Gelenkstruktur und dauerhafte Funktionalität nicht erfüllen.

[0009] Es stellt sich daher die Aufgabe, einen Gelenkflächenersatz zur Verfügung zu stellen, der aus Knorpelzellen in einer dreidimensionalen Struktur gebildet ist, der unter üblichen biomedizinischen Bedingungen und mit vorhandenen Einrichtungen einfach und sicher herzustellen ist.

[0010] Diese Aufgabe wird gelöst durch einen biohybriden Gelenkflächenersatz in Form eines dreidimensionalen porösen Trägers, in dem sich Knorpelzellen in vitro und/oder in vivo zu einem dreidimensionalen Zellverband kultivieren lassen, und der nach dem Zellwachstum, und gegebenenfalls nach einer Gewebeerneuerung, im Bereich einer defekten Gelenkfläche auf den freigelegten Knochen aufsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger an der zur Anlage an den Knochen bestimmten Seite Mittel zur Förderung der knöchernen Integration aufweist.

[0011] Zur Herstellung von Ersatzknorpelzellen kann zunächst eine Zellvermehrung von proliferierenden Knorpelzellen (dedifferenzierten sogenannten fibroblast-like-cells) vorgenommen werden. Dies kann beispielsweise als flächiges Zellwachstum in einem Zellkulturgefäß erfolgen. Nach einer gewissen Vermehrung der Zellen werden die Zellen dann wieder spezifisch gemacht (differenziert) und für das weitere dreidimensionale Wachstum in eine geeignete Matrix eingebracht. Insbesondere können die Knorpelzellen in die Matrix eingespritzt oder mit leichtem Unterdruck in die Matrix eingesaugt oder einzentrifugiert werden. Bevorzugt kann eine solche Matrix- oder Trägerstruktur wenige Wochen vor der geplanten Implantation mit körpereigenen Zellen des Patienten versehen werden.

[0012] Insbesondere kann der poröse Träger aus unter physiologischen Bedingungen im Körper resorbierbarem Material bestehen. Dieses kann natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein. Mit Vorteil kann der poröse Träger in Form eines Vlieses, Schaums, Schwamms, Sintermaterials oder einer textilen Struktur vorliegen.

[0013] Der poröse Träger aus resorbierbarem Material kann sich dadurch auszeichnen, daß er eine Porosität von mehr als 65 %, insbesondere mehr als 75 % aufweist. Vorzugsweise ist der Träger ein hochporöser Träger. Er kann eine Porosität von mehr als 90 %, bevorzugt mehr als 95 % aufweisen.

[0014] Der poröse Träger aus resorbierbarem Material kann aus hydrolytisch abbaubaren Polymeren, insbesondere hydrolysierbaren Polymeren der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren gebildet sein. Vorzugsweise besteht er aus einem oder mehreren resorbierbaren synthetischen Polymeren auf Basis der Polyester der Hydroxycarbonsäuren. Als Beispiele für biologisch abbaubaren Materialien sind Polymere auf Basis von Polyglykolsäure, Polymere der Glykolsäure (PGA), Polylactide, Polymere von L-Lactid (P-L-LA), D-Lactid (P-D-LA), DL-Lactid (P-DL-LA), Polydioxanon, Polycaprolacton, Copolymere und Terpolymere aus den genannten Monomeren und/oder Mischungen aus den genannten Polymeren zu nennen. Mit Vorteil können Copolymere von Glykolsäure und Milchsäure im Verhältnis 99:1 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 89:11 bis 70:30 oder von 30:70 bis 11:89 verwendet werden. Außerdem können vorteilhaft Copolymere von L-Lactid und DL-Lactid im Verhältnis 99:1 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 99:1 bis 70:30 verwendet werden. Die erfindungsgemäß zu verwendenden Copolymere, Terpolymere und/oder Mischungen aus den oben genannten Monomeren bzw. Polymeren können zur Verbesserung ihrer Eigenschaften mit weichmachenden Substanzen, insbesondere Caprolacton, Trimethylencarbonat (TMC), Triethylcitrat (TEC) und/oder Acetylbutylcitrat (AtBC) versehen sein.

[0015] Unter Berücksichtigung der entsprechenden Vorkehrungen zum Ausschluß immunologischer Probleme oder infektiöser Krankheiten kann der poröse

Träger aus natürlichen resorbierbaren Substanzen, mit Vorteil aus Collagen oder aus Hyaluronsäure und ihrer Derivate, hergestellt sein.

[0016] Der poröse Träger kann aus einem Schaum, Schwamm, Sintermaterial oder aus einer textilen Struktur gebildet sein, wobei Spinnvliese oder Spinnfaservliese bevorzugt sind.

[0017] Im Falle von porösen Trägern aus Fasermaterial, wie Vliesen oder anderen textilen Flächegebilden, kann der Faserdurchmesser vorteilhaft 1 bis 50 µm, insbesondere 5 bis 15 µm betragen.

[0018] Zur besseren Steuerung der Knorpelbildung und zur Beeinflussung der Degradationszeit können poröse Träger aus einer Kombination von Fasermaterialien bestehen. Dies kann durch den Einsatz von Fasermischungen, oder durch Mischfasern, Bikonstituentenfasern oder mit Bikomponenten-Fasern geschehen. Eine gesteuerte Degradation kann hierbei mit Vorteil durch die Verwendung von Bikomponenten-Fasern des Typs Kern/Mantel oder des Insel-Typs erreicht werden.

[0019] Schichtförmige Träger (z. B. Vliese) können eine Dicke von 1 bis 5 mm aufweisen. Beispielsweise können bei Implantaten zur Anwendung am Knie eines Menschen Schichtdicken von 1 bis 3 mm verwendet werden. Für Anwendungen an der Hüfte können wegen der höheren Beanspruchung größere Dicken zweckmäßig sein.

[0020] Der erfindungsgemäße Gelenkflächenersatz kann sich dadurch auszeichnen, daß der Integrationsvermittler fest an den porösen Träger gebunden ist. Mit Vorteil kann der Integrationsvermittler in ein Versiegelungsmittel partiell eingebettet sein. Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete Versiegelungsmittel sind Folien oder Membranen aus den im Zusammenhang mit dem porösen Träger aufgeführten resorbierbaren Polymeren zu nennen.

[0021] Der Integrationsvermittler kann in feinteiliger Form vorliegen, wobei die mittlere Teilchengröße vorzugsweise zwischen 10 und 500 µm, insbesondere 50 bis 100 µm beträgt.

[0022] Der Integrationsvermittler kann erfindungsgemäß in einer Menge vorhanden sein, die die Oberfläche der dem Knochen zugewandten Seite mindestens zu 30 % bis 100 %, vorzugsweise zu 95 % bis 100 % bedeckt.

[0023] Mit Vorteil kann der Integrationsvermittler von einer anorganischen Knochengrundsubstanz gebildet werden, insbesondere aus einer solchen bestehen.

[0024] Als Beispiele für gemäß der Erfindung bevorzugte Integrationsvermittler sind Hydroxylapatitkeramik, Tricalciumphosphatkeramik, Misch-Keramiken und/oder Calciumcarbonat zu nennen. Auch amorphe Formen der anorganischen Knochengrundsubstanzen kommen in Frage.

[0025] Der Integrationsvermittler kann insbesondere eine poröse Struktur besitzen, wobei die Porosität 30 bis 80 Vol-% oder mehr beträgt und die Porengröße im Bereich von 10 bis 150 µm liegt. Der Integrationsvermittler kann auch aus einer zusammenhängenden

hochporösen Platte bestehen.

[0026] In einer Ausführungsform der Erfindung kann der Integrationsvermittler biologischen Ursprungs sein, insbesondere aus hochtemperaturbehandeltem Knochen bestehen. Eine solche Hochtemperaturbehandlung kann insbesondere bei Temperaturen über 1000 °C erfolgen. Ein auf diese Weise behandeltes Knochenmaterial ist eine biologische Hydroxylapatitkeramik.

[0027] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann der Integrationsvermittler aus Keramik vollsynthetischen Ursprungs gebildet sein. Zur Herstellung einer solchen Keramik können den Fachleuten aus dem Stand der Technik bekannte Herstellungsverfahren verwendet werden.

[0028] Zur Herstellung eines Gelenkknorpelbiohybrids, einem kultivierten Gelenkknorpel in geeigneter dreidimensionaler Raumstruktur gemäß der vorliegenden Erfindung ist eine Basis erforderlich, die mit dem Knochen eine dauerhafte und kraftschlüssige Verbindung eingeht. Insbesondere kann ein Granulat von Hydroxylapatitkeramik verwendet werden, das bioaktiv und osteokonduktiv eine schnelle substanzielle Integration durch Aufwachsen von interstitieller Matrix auf das synthetische poröse Material fördert.

[0029] Erfindungsgemäß kann das Granulat in eine resorbierbare Polymerfolie eingearbeitet werden. Der erfindungsgemäße Gelenkflächenersatz kann dadurch gekennzeichnet sein, daß die Teilchen des Integrationsvermittlers teilweise in eine Schicht eingebettet sind und ein Teil ihrer Oberfläche freiliegt. Auf diese Weise ist nach Degradation der Polymerbestandteile des biohybriden Implantats der Gelenkknorpel mit seiner Matrix an einer keramischen Basis fixiert, die wiederum zuverlässig Halt im subchondralen Knochen findet.

[0030] Erfindungsgemäß können die Hydroxylapatitkeramikpartikel in einem Monolayer in einer Polymerfolie vorgesehen sein. Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete Polymerfolien sind Folien oder Membranen aus den im Zusammenhang mit dem porösen Träger aufgeführten resorbierbaren Polymeren zu nennen.

[0031] Bevorzugt kann eine Polymerfolie verwendet werden, die eine Dicke von ungefähr 100 µm bis 300 µm aufweist. Mit eingebetteten Partikeln kann die Polymerfolie insbesondere eine Dicke von bis zu 600 µm aufweisen. Die Partikelgröße im Monolayer kann 10 bis 500 µm, insbesondere 50 bis 100 µm betragen.

[0032] Der biohybride Gelenkflächenersatz sollte in idealer Weise an die entsprechende Oberfläche des zu ersetzenden Gelenkflächenbereichs angepasst sein. Der dreidimensionale Träger und/oder der Integrationsvermittler können gemäß der vorliegenden Erfindung konkav, konvex oder in einer anderen gekrümmten Raumform angepasst an den natürlichen, zu ersetzenden Gelenkknorpel vorliegen. Dabei kann die dem Knochen zugewandte Seite des Integrationsvermittlers mit Vorteil eben sein, um die Implantation zu erleichtern.

[0033] Die geeignete Raumform läßt sich nicht-invasiv durch bildgebende Verfahren, wie der Röntgenstrahlen-

Computertomographie oder der MRT, bestimmen und durch ein Rapid-Prototyping-Verfahren als Modell oder Matrice nachbilden.

[0034] Der Gelenkflächenersatz gemäß der vorliegenden Erfindung kann sich dadurch auszeichnen, daß Mittel vorgesehen sind, die die Berührungsfläche zwischen Implantat und Defektgrenzen am Knorpel und zwischen Integrationsvermittler und Knochen im implantierten Zustand vor Zutritt von Flüssigkeit, insbesondere von Synovialflüssigkeit schützen.

[0035] Erfindungsgemäß kann die synthetische Stützstruktur zur Defektgrenze hin in der Weise begrenzt sein, daß sie für Synovialflüssigkeit und Zellen undurchlässig ist. Auf diese Weise können Stoffe, die eine zuverlässige Verankerung des Implantats im Knochen beeinträchtigen, ferngehalten werden.

[0036] In einer Ausführungsform der Erfindung kann beim Gelenkflächenersatz zum Schutz der Berührungsfläche zwischen Implantat und Defektgrenzen am Knorpel und zwischen Integrationsvermittler und Knochen im implantierten Zustand vor Zutritt von Flüssigkeit eine Versiegelungsschicht vorgesehen sein. Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete Versiegelungsmittel sind Folien oder Membranen aus den im Zusammenhang mit dem porösen Träger aufgeführten resorbierbaren Polymeren zu nennen.

[0037] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann beim Gelenkflächenersatz zum Schutz der Berührungsfläche zwischen Implantat und Defektgrenzen am Knorpel und zwischen Integrationsvermittler und Knochen im implantierten Zustand vor Zutritt von Flüssigkeit eine semipermeable Membran vorgesehen sein. Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete semipermeable Membranen sind Folien oder Membranen aus den im Zusammenhang mit dem porösen Träger aufgeführten resorbierbaren Polymeren zu nennen.

[0038] Der Cut-off einer solchen Membran kann insbesondere bei weniger als 60000 Dalton liegen. Auf diese Weise können größere Moleküle, wie beispielsweise Proteine, und Zellen am Durchtritt durch die Membran gehindert werden.

[0039] In noch einer Ausführungsform der Erfindung kann beim Gelenkflächenersatz zum Schutz der Berührungsfläche zwischen Implantat und Defektgrenze am Knorpel und zwischen Integrationsvermittler und Knochen im implantierten Zustand vor Zutritt von Flüssigkeit eine mikroporöse Membran vorgesehen sein, deren Porengröße bevorzugt unter 1 µm beträgt. Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete mikroporöse Membranen sind Mikrofaservliesstoffe oder Folien oder Membranen aus den im Zusammenhang mit dem porösen Träger aufgeführten resorbierbaren Polymeren zu nennen.

[0040] Mit Vorteil kann eine schützende Schicht vorgesehen sein, die vor allem für Zellen und Synovialflüssigkeit eine Barriere bildet, aber in einer Weise permeabel ist, um Stoffwechsel zu ermöglichen. Ein möglichst ungehinderter Stoffwechsel ist für ein schnel-

les Anwachsen und eine substantielle Integration des Implantats von Bedeutung.

[0041] Als Beispiele für Polymermaterialien, aus denen eine Trennschicht, Versiegelungsschicht, Polymerfolie, geschlossene Schicht, Schutzschicht, Membranen usw. hergestellt sein können, sind Polylactide, Polymere von L-Lactid (P-L-LA), D-Lactid (P-D-LA), DL-Lactid (P-DL-LA), Polydioxanon, Polycaprolacton, Copolymere und Terpolymere aus den genannten Monomeren und/oder Mischungen aus den genannten Polymeren sowie Copolymere oder Mischungen der genannten Polymere mit Polyglykolsäure zu nennen. Mit Vorteil können Copolymere von Glykolsäure und Milchsäure im Verhältnis 90:10 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 30:70 bis 11:89 verwendet werden. Außerdem können vorteilhaft Copolymere von L-Lactid und DL-Lactid im Verhältnis 99:1 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 99:1 bis 70:30 verwendet werden. Die erfindungsgemäß zu verwendenden Copolymere, Terpolymere und/oder Mischungen aus den oben genannten Monomeren bzw. Polymeren können zur Verbesserung ihrer Eigenschaften mit weichmachenden Substanzen, insbesondere Caprolacton, Trimethylencarbonat (TMC), Triethylcitrat (TEC) und/oder Acetylbutylcitrat (AtBC) versehen sein.

[0042] Unter Berücksichtigung der entsprechenden Vorkehrungen zum Ausschluß immunologischer Probleme oder infektiöser Krankheiten können Trennschicht, Versiegelungsschicht, Polymerfolie, geschlossene Schicht, Schutzschicht, Membranen usw. aus natürlichen resorbierbaren Substanzen, mit Vorteil aus Collagen oder aus Hyaluronsäure und ihrer Derivate hergestellt sein.

[0043] Mit Vorteil können für die erfindungsgemäßen Trennschichten usw. zu verwendende Polymere aus Lösung verarbeitbar sein. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung können die für die erfindungsgemäße Trennschicht zu verwendenden Polymere thermoplastisch verarbeitbar sein. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die für die erfindungsgemäße Trennschicht zu verwendenden Polymere vernetzend verarbeitbar sein.

[0044] Der erfindungsgemäße Gelenkflächenersatz kann sich vorteilhaft dadurch auszeichnen, daß die geschlossene Schicht zumindest während der anfänglichen Einwachszeit nach der Implantation im wesentlichen undurchlässig für Flüssigkeiten ist.

[0045] In einer weiteren Ausführungsform kann der erfindungsgemäße Gelenkflächenersatz dadurch gekennzeichnet sein, daß ihm eine Deckfolie zugeordnet ist, die zum Abdecken der dem Integrationsvermittler abgewandten Oberseite des Trägers bestimmt ist. Mit Vorteil kann die Deckfolie auf dem Träger befestigt, insbesondere adhäsiv/kohäsiv, physisch zugeordnet sein. Als Materialien für die erfindungsgemäße Deckfolie können Polymermaterialien verwendet werden, wie sie oben für die Trennschicht vorgeschlagen wurden. Die Deckfolie kann insbesondere aus resorbierbarem

Material bestehen. Ferner kann die Deckfolie vorzugsweise aus einer porösen Membran, die ein Eindringen von Synovialflüssigkeit verhindert, bestehen.

[0046] Mit Vorteil kann die Deckfolie größer sein als die Fläche der Trägeroberseite und überstehende Ränder aufweisen, die zum Überdecken der Trennlinie zwischen Gelenkflächenersatz und nativer Gelenkknorpeloberfläche vorgesehen ist.

[0047] Zur Befestigung von Deckfolie auf dem porösen Träger kann mit Vorteil chirurgisches Nahtmaterial aus bioresorbierbarem Material verwendet werden. Die Degradationszeit des Nahtmaterials kann im Bereich der Degradationszeit der resorbierbaren Deckfolie liegen. Eine sichere Befestigung kann sichergestellt werden, wenn die Resorptionsdauer des Nahtmaterials insbesondere länger ist als die der Deckfolie. Geeignete Resorptionszeiten für die Folie können beispielsweise im Bereich von 1 bis 4 Monaten liegen. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Nahtmaterialien auf Basis von Polyglykolsäure. Weitere Befestigungsmittel sind Gewebekleber, resorbierbare Stifte oder Klammern oder Collagen.

[0048] Alternativ oder ergänzend zur Deckfolie kann dem erfindungsgemäßen Gelenkflächenersatz eine resorbierbare Dichtmasse zugeordnet sein, die zwischen porösen Träger und Defektgrenze eingebracht oder auf die oberflächige Trennlinie von Implantat zu Gelenkfläche aufgebracht, ein Eindringen der makromolekularen Bestandteile der Synovialflüssigkeit verhindert. Die resorbierbare Dichtmasse kann z. B. aus Gewebekleber oder Collagen bestehen.

[0049] Mit Vorteil kann der Gelenkflächenersatz gemäß der Erfindung sich dadurch auszeichnen, daß der poröse Träger und/oder der Integrationsvermittler eine gekrümmte Raumform angepasst an die natürliche Gelenkform aufweisen, wobei die dem Knochen zugewandte Seite des Integrationsvermittlers bevorzugt eben ist.

[0050] Zur Verwendung als Implantat kann der erfindungsgemäße Gelenkflächenersatz in geeigneter Weise sterilisiert werden. Ein zweckmäßiges Sterilisierverfahren kann aus üblichen physikalischen oder chemischen Methoden zum Inaktivieren von Mikroorganismen ausgewählt oder eine Kombination solcher Methoden sein. Ein mögliches Sterilisierungsverfahren umfaßt die Behandlung mit ionisierender Strahlung wie beispielsweise Bestrahlung mit  $\beta$ -Strahlen oder  $\gamma$ -Strahlen, im Bereich von 0,1 Mrad bis 10 Mrad, insbesondere 0,8 Mrad bis 2,5 Mrad. In einer möglichen Ausführungsform der Erfindung kann eine mit Hilfe von Bestrahlen durchgeführte Sterilisation gleichzeitig zur Steuerung des Degradationsverhaltens des erfindungsgemäß hergestellten Gelenkflächenersatzes dienen.

[0051] Bei der Behandlung mit  $\gamma$ -Strahlen kann es zu einer Kettenspaltung beim resorbierbaren Polymermaterial kommen, was die Resorbierbarkeit im Körpermilieu verbessert, aber gleichzeitig keinen nennenswerten Festigkeitsverlust bedingt.

[0052] Zur Verbesserung der Hydrophilie des Polymerwerkstoffs können Modifizierungen der Polymeroberfläche vorgenommen werden. Mit Vorteil kann es bei einer Plasmabehandlung durch Reaktionen an der Oberfläche des Materials zu einer Modifizierung der funktionellen Gruppen kommen. Auf diese Weise kann auch eine Erhöhung der hydrophilen Eigenschaften erreicht werden. In bevorzugten Ausführungsformen kann eine solche Hydrophilierung und/oder Funktionalisierung der Oberfläche mit Niedertemperatur-Plasma vorgenommen werden. Mit Vorteil können die Modifizierungsreaktionen in Inertgasatmosphäre, Sauerstoff, CO<sub>2</sub> und/oder SO<sub>2</sub> ausgeführt werden. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann eine Plasmapropfung mit Monomeren und/oder Oligomeren zur Polymeroberflächenmodifikation vorgenommen werden. Eine Oberflächenmodifikation kann die Besiedelung mit Zellen erleichtern und somit das Einwachsen des Implantats und die Regeneration des behandelten Gelenks günstig beeinflussen.

[0053] Zur Erleichterung der Regenerierung nach der Implantation kann das erfindungsgemäße Implantat mit Wachstumsfaktoren in wirksamer Konzentration versehen sein. Es sind sowohl Wachstumsfaktoren für Knorpelzellen wie Wachstumsfaktoren für Knochenzellen oder Kombinationen davon einsetzbar. Wachstumsfaktoren für Knochenzellen können gemäß der Erfindung bevorzugt in der Folie für den Integrationsvermittler eingelagert sein. Als Beispiele sind im Bereich der Physiologie und Medizin bekannte Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel osteogenes Protein, BFGF (basic fibroblast growth factor), BMP (bone morphogenic protein), rh BMP (recombinant human bone morphogenic protein), TGF- $\beta$  (transforming growth factor), IGF (insulinlike growth factor) und EGF (endothelial growth factor) zu nennen. Geeignete Konzentrationen an Wachstumsfaktoren können im Bereich von 0,1 bis 50 ng/ml liegen.

[0054] Während der Resorption der für den erfindungsgemäßen biohybriden Gelenkflächenersatz verwendeten biodegradierbaren Polymere kann es zu Schwankungen des pH-Werts kommen. Mit Vorteil können zur Abpufferung basische Salze in die Polymere und/oder die Poren des Implantats eingebracht werden. Als Beispiele für Puffersalze sind Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumtartrat und/oder andere unter physiologischen Bedingungen geeignete Puffersysteme zu nennen. Die Pufferverbindungen können mit Vorteil in einer Konzentration von 0,1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht an resorbierbarem Polymer enthalten sein.

[0055] Mit dem erfindungsgemäßen Gelenkflächenersatz wird ein Implantat zur Wiederherstellung eines geschädigten Gelenkknorpels zur Verfügung gestellt, das die Züchtung eines funktionellen Knorpeltransplantates mit autologem Knorpel ermöglicht und eine sichere Verankerung im subchondralen Knochen gewährleistet. Zur Verbesserung der Verankerung des Implantats im Knochen kann der Defekt zuvor auf Maß

gestanzt, gefräst oder geschnitten werden, so daß eine entsprechend angepaßte Implantatstruktur darin eingepreßt werden kann. Das Implantatstück kann aus einem zuvor großflächig hergestellten Knorpelersatz vorzugsweise zylindrisch vorgebildet sein. Dabei können mit Vorteil Durchmesser von 10 bis 15 mm vorgesehen sein.

[0056] Weitere Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen anhand von Beispielen mit Bezugnahme zu den begleitenden Zeichnungen. Die Beispiele dienen zur Erläuterung bevorzugter Ausführungsformen, wobei die Erfindung in keiner Weise darauf beschränkt sein soll. Es sind vielmehr für den Fachmann ersichtliche Veränderungen und Modifikationen möglich, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen.

[0057] In den Zeichnungen zeigt Figur 1 einen erfindungsgemäßen Gelenkflächenersatz wie er in Beispiel 1 erläutert ist. Figur 2 zeigt einen erfindungsgemäßen Gelenkflächenersatz wie er in Beispiel 2 erläutert ist.

#### Beispiel 1

[0058] Ein poröser Träger 1 wird als Vliesstruktur aus resorbierbaren Polymerfasern, hergestellt aus Copolymer von Glykolsäure und Milchsäure, gebildet. Der Träger 1 weist ein Porenvolumen von 95 % auf und ist fest mit einem Integrationsvermittler 2 verbunden. Als Integrationsvermittler 2 wird granuläre Hydroxylapatitkeramik mit einer mittleren Korngröße von 0,3 mm verwendet. Zur Verbindung von porösem Träger 1 und Integrationsvermittler 2 dient eine Versiegelungsschicht 3 aus einer resorbierbaren Polymermembran, hergestellt aus dem gleichen Copolymer von Glykolsäure und Milchsäure. Hauptaufgabe der Polymermembran ist, die Hydroxylapatitkeramik und den nach der Implantation darunter befindlichen subchondralen Knochen 5 vor der integrationshemmenden Synovialflüssigkeit zu schützen.

#### Beispiel 2

[0059] Ein poröser Träger 1 entsprechend wie in Beispiel 1 ist mit einer Deckschicht 4 aus einer resorbierbaren Polymermembran, hergestellt aus einem Polyglykolid-Trimethylencarbonat-Copolymer versehen. Die Polymermembran ist durch eine zentrale Knopfnahm, ausgeführt mit resorbierbarem Nahtmaterial aus Polyglykolsäure, fest mit dem porösen Träger 1 verbunden. Die Membran überdeckt die Passfuge 7 des eingepreßten Implantates, und ist geeignet, nach entsprechender Fixierung auf dem umliegenden Knorpel 6, das gesamte Implantat und das anschließende Körpergewebe vor dem Eindringen der integrationshemmenden Synovialflüssigkeit zu schützen. Der Integrationsvermittler 2 besteht aus einer Platte aus poröser Hydro-

xylapatitkeramik, die bei entsprechender Vorbereitung des Implantatlagers eine besonders feste primäre Verankerung ermöglicht.

#### Patentansprüche

1. Biohybrider Gelenkflächenersatz in Form eines dreidimensionalen porösen Trägers, in dem sich Knorpelzellen in vitro und/oder in vivo zu einem dreidimensionalen Zellverband kultivieren lassen, und der nach dem Zellwachstum, und gegebenenfalls nach einer Gewebeentwicklung, im Bereich einer defekten Gelenkfläche auf den freigelegten Knochen aufsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger an der zur Anlage an den Knochen bestimmten Seite Mittel zur Förderung der knöchernen Integration aufweist.
2. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der poröse Träger aus resorbierbarem Material besteht und bevorzugt aus mindestens einem resorbierbaren synthetischen Polymeren auf Basis der Polyester der  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren besteht.
3. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der poröse Träger aus einem Schaum, Schwamm, Sintermaterial oder einer textilen Struktur, insbesondere einem Spinnvlies oder Spinnfaservlies gebildet wird.
4. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler fest an den porösen Träger gebunden ist.
5. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler in feinteiliger Form vorliegt, wobei die mittlere Teilchengröße vorzugsweise zwischen 10 und 500  $\mu\text{m}$ , insbesondere 50 bis 100  $\mu\text{m}$  beträgt.
6. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler aus einer zusammenhängenden, hochporösen Platte besteht.
7. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler in einer Menge vorhanden ist, die die Oberfläche der dem Knochen zugewandten Seite zu 30 % bis 100 %, vorzugsweise zu 95 % bis 100 % bedeckt.
8. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der

Integrationsvermittler von einer anorganischen Knochengrundsubstanz gebildet wird, vorzugsweise aus einer solchen besteht und insbesondere aus keramischen oder amorphen Hydroxylapatiten, Tricalciumphosphaten, Misch-Calciumphosphaten und/oder Calciumcarbonat besteht. 5

natürliche Gelenkform aufweisen, wobei die dem Knochen zugewandte Seite des Integrationsvermittlers bevorzugt eben ist.

9. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler biologischen Ursprungs ist, insbesondere aus hochtemperaturbehandeltem Knochen besteht. 10

10. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Integrationsvermittler eine poröse Struktur besitzt, wobei die Porosität vorzugsweise 30 bis 80 Vol-% beträgt und die Porengröße bevorzugt im Bereich von 10 bis 150 µm liegt. 15

11. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Mittel vorgesehen sind, die die Berührungsfläche zwischen Integrationsvermittler und Knochen im implantierten Zustand vor Zutritt von Flüssigkeit, insbesondere von Synovialflüssigkeit schützen. 20 25

12. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der dreidimensionale poröse Träger an der Seite des Integrationsvermittlers mit einer geschlossenen Schicht versehen ist, insbesondere mit einer vorzugsweise resorbierbaren Folie oder Membran verbunden ist, in der die Teilchen des Vermittlers verankert sind. 30 35

13. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihm eine vorzugsweise resorbierbare Deckfolie oder Membran zugeordnet ist, die zum Abdecken der dem Integrationsvermittler abgewandten Oberseite des Trägers und insbesondere der Kontaktfläche zwischen Implantat und nativer Gelenkoberfläche bestimmt ist. 40 45

14. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihm eine resorbierbare Dichtmasse zugeordnet ist, die zwischen Implantat und Implantatlager eingebracht, oder auf die oberflächige Trennlinie von Implantat zu Gelenkfläche aufgebracht, ein Eindringen der makromolekularen Bestandteile der Synovialflüssigkeit verhindert. 50

15. Gelenkflächenersatz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der poröse Träger und/oder der Integrationsvermittler eine gekrümmte Raumform angepasst an die 55

Fig.1

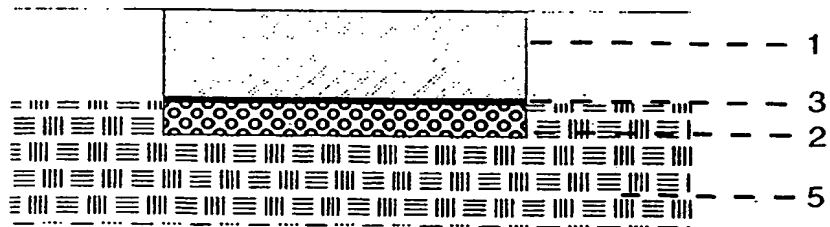
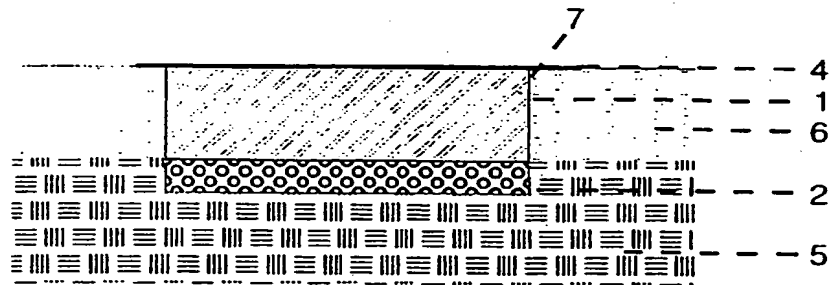


Fig.2



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 934 750 A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:  
12.07.2000 Patentblatt 2000/28

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61L 27/00**, A61F 2/08

(43) Veröffentlichungstag A2:  
11.08.1999 Patentblatt 1999/32

(21) Anmeldenummer: 99101438.2

(22) Anmeldetag: 27.01.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: 30.01.1998 DE 19803673

(71) Anmelder:  
• **Meenen, Norbert PD Dr.**  
22587 Hamburg (DE)  
• **DEUTSCHE INSTITUTE FÜR  
TEXTIL- UND FASERFORSCHUNG STUTTGART**  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
73770 Denkendorf (DE)

(72) Erfinder:  
• **Meenen, Norbert M. Dr.**  
22587 Hamburg (DE)  
• **Dauner, Martin**  
73732 Esslingen (DE)  
• **Planck, Heinrich Dr.**  
72622 Nürtingen (DE)

(74) Vertreter:  
**Patentanwälte**  
**Ruff, Beier, Schöndorf und Mütschele**  
Willy-Brandt-Strasse 28  
70173 Stuttgart (DE)

### (54) Biohybrider Gelenkflächenersatz

(57) Die Erfindung betrifft einen biohybriden Gelenkflächenersatz in Form eines dreidimensionalen porösen Trägers, in dem sich Knorpelzellen in vitro und/oder in vivo zu einem dreidimensionalen Zellverband kultivieren lassen, und der nach dem Zellwachstum im Bereich einer defekten Gelenkfläche auf den freigelegten Knochen aufsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger an der zur Anlage an den Knochen bestimmten Seite Mittel zur Förderung der knöchernen Integration aufweist.

**EP 0 934 750 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 10 1438

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (InCL6)
X	WO 97 14783 A (NORTH SHORE UNIVERSITY HOSPITA) 24. April 1997 (1997-04-24) * Zusammenfassung * * Seite 5, Zeile 2-22 * * Seite 9, Zeile 19-31 * * Seite 10, Zeile 10-27 * * Seite 11, Zeile 4,5 * * Seite 13, Zeile 5-26 * * Seite 14, Zeile 5 *	1-5,8,9,15	A61L27/00 A61F2/08
A	US 5 674 292 A (TUCKER MARJORIE M ET AL) 7. Oktober 1997 (1997-10-07) * Zusammenfassung * * Spalte 2, Zeile 1-25 * * Spalte 3 - Spalte 4 *	1,2,4,8	
A	US 4 457 028 A (DRAENERT KLAUS) 3. Juli 1984 (1984-07-03) * Zusammenfassung * * Spalte 1, Zeile 60-65 * * Spalte 3, Zeile 3-31 * * Spalte 4, Zeile 58-65 * * Spalte 5, Zeile 33-40 *	1-3,8	
A,D	WO 94 20151 A (SITTINGER MICHAEL ;BUJIA JESUS (DE)) 15. September 1994 (1994-09-15) * Zusammenfassung * * Seite 4, Absatz 6 *	1-3	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (InCL6)
			A61L C08L C12N
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>17. Mai 2000</b>	Prüfer <b>Böhm, I</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung eingeführtes Dokument L : aus anderen Gründen eingeführtes Dokument A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1539 03.02 (P0403)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 10 1438

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch
A, D	<p>WO 90 12603 A (VACANTI CHARLES A ; LANGER ROBERT S (US); VACANTI JOSEPH P (US)) 1. November 1990 (1990-11-01) * Zusammenfassung * * Seite 6, Zeile 2-28 * * Seite 10, Zeile 16-20 * * Seite 11, Zeile 15-33 * * Seite 12, Zeile 26-30 * * Seite 15, Zeile 4-32 *</p>	1-3
A	<p>WO 95 31157 A (THM BIOMEDICAL INC ; BREKKE JOHN H (US); RINGEISEN TIMOTHY (US)) 23. November 1995 (1995-11-23) * Seite 10 * * Seite 16, Zeile 6-19 *</p>	1
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	17. Mai 2000	Böhm, I
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>

EPO FORM 1603 03.02 (P04000)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 1438

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17-05-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9714783 A	24-04-1997	US 5700289 A	23-12-1997
		AU 7451596 A	07-05-1997
		EP 0862617 A	09-09-1998
US 5674292 A	07-10-1997	AU 714963 B	13-01-2000
		AU 6333596 A	30-12-1996
		CA 2223049 A	19-12-1996
		EP 0837701 A	29-04-1998
		JP 11506360 T	08-06-1999
		WO 9640297 A	19-12-1996
		US 6013856 A	11-01-2000
		US 6028242 A	22-02-2000
US 4457028 A	03-07-1984	DE 2917446 A	06-11-1980
		AT 16343 T	15-11-1985
		CA 1165055 A	10-04-1984
		DE 3071217 D	12-12-1985
		EP 0018496 A	12-11-1980
		US 4365357 A	28-12-1982
		ZA 8002520 A	29-04-1981
WO 9420151 A	15-09-1994	DE 4306661 A	08-09-1994
		DE 4431598 A	07-03-1996
		EP 0687185 A	20-12-1995
		JP 8511679 T	10-12-1996
		US 5891455 A	06-04-1999
WO 9012603 A	01-11-1990	US 5041138 A	20-08-1991
		AT 142511 T	15-09-1996
		AU 635025 B	11-03-1993
		AU 5556890 A	16-11-1990
		CA 2051663 A,C	18-10-1990
		DE 69028524 D	17-10-1996
		DE 69028524 T	13-02-1997
		DK 469070 T	30-09-1996
		EP 0469070 A	05-02-1992
		ES 2095252 T	16-02-1997
		JP 6006155 B	26-01-1994
		JP 4505717 T	08-10-1992
		US 5736372 A	07-04-1998
WO 9531157 A	23-11-1995	US 5981825 A	09-11-1999
		US 5855608 A	05-01-1999
		AU 2590595 A	05-12-1995
		CA 2190253 A	23-11-1995
		EP 0759731 A	05-03-1997

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 1438

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17-05-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9531157 A		JP 10500589 T	20-01-1998

EPO FORM PWA/1

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82